

Warum rauchen Schizophreniepatienten?

Patienten mit schizophrenen Störungen zeigen, verglichen sowohl mit der Normalbevölkerung als auch mit klinischen Vergleichsgruppen, eine erhöhte Prävalenz der Nikotinabhängigkeit ([38]: 88% bei ambulanten Schizophreniekranken in den USA vs. 33% bei der lokalen Normalbevölkerung; [32]: 74% bei ambulanten Schizophreniekranken in den USA; [43]: 58% aller Schizophrenen in Nihtsdale, Schottland vs. 28% der Normalbevölkerung am gleichen Ort). Missbrauch und Abhängigkeit von anderen psychoaktiven Substanzen, z. B. Koffein, Cannabis, Alkohol und Opiaten, ist bei schizophrenen Erkrankungen generell erhöht, erreicht dabei jedoch nicht das Ausmaß der Nikotinabhängigkeit. Die Komorbidität von schizophrenen Erkrankungen mit Nikotinkonsum und -abhängigkeit ist evident und kann mit zahlreichen Studien belegt werden [21, 38, 43, 66]. Cotinin, der wichtigste Nikotinmetabolit, kann im Urin bestimmt werden. Der Cotininspiegel ist bei Patienten mit schizophrenen Störungen höher als bei nichtschizophrenen Kontrollpersonen mit vergleichbaren Rauchgewohnheiten. Dieser erhöhte Cotininspiegel könnte auf eine höhere Aufnahme von Nikotin hinweisen, die z. B. durch tiefere Inhalationen erreicht wird [62]. Der Anteil an Patienten mit schizophrenen Störungen, die erfolgreich ihren Nikotinkonsum aufgeben, ist kleiner als der nichtschizophrener Nikotinabhängiger [1]. Das Phänomen des Zusammenhangs zwischen Nikotinabusus und Schizophrenie erscheint zum einen aus medizinischer Hinsicht bedeutsam, da Pa-

tienten mit schizophrenen Störungen aufgrund ihres Rauchverhaltens eine höhere Morbidität und Mortalität für Tabakfolgeschäden wie Atemwegs- oder kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen, zum anderen kann dieses Phänomen auch zum Verständnis der Neurobiologie schizophrener Erkrankungen beitragen.

Chemie und Rezeptorpharmakologie

Innerhalb der psychotropen Substanzen gehört Nikotin [3-(N-Methyl)- α -pyrrolidinyl]pyrimidin] zur Gruppe der Stimulanzien wie auch Amphetamin, Kokain und Koffein. Bei der Verbrennung von Tabak werden mehrere tausend Inhaltsstoffe freigesetzt, von denen aber vor allem das Alkaloid Nikotin psychotrop bedeutsam und für die Abhängigkeitsentwicklung verantwortlich ist. Beim Zigarettenrauchen wird nur ein kleiner Teil des Nikotins über die Mundschleimhaut resorbiert, Hauptaufnahmeweg stellen die Lungenalveolen dar, von denen aus der Wirkstoff innerhalb weniger Sekunden ins Gehirn gelangt [27]. Aus verhaltensbiologischer Sicht erklärt gerade diese kurze Zeitspanne von der Inhalation bis zum Eintritt der subjektiven Wirkung im Rahmen einer sofortigen und evidenten Verstärkung des Verhaltens das hohe Suchtpotenzial von Nikotin [61]. Das Plasmamaximum wird innerhalb weniger Minuten erreicht; die individuell sehr unterschiedliche Halbwertszeit beträgt durchschnittlich 2 h, kann bei starken Rauchern aber erheblich kürzer sein [41].

Als partieller Azetylcholinrezeptoragonist stimuliert Nikotin die cholinergen Nikotinrezeptoren im Gehirn (v. a. im Tegmentum, Thalamus, Striatum, Nucleus accumbens und in der Substantia nigra) und auf sensorischen und motorischen Axonen des peripheren Nervensystems. Nikotinerge Azetylcholinrezeptoren (nAChRs) sind präsynaptisch lokalisiert und nehmen Einfluss auf das cholinerge, dopaminerge, glutamaterge, serotonerge und noradrenerge Transmittersystem [27]. Mit molekularbiologischen Methoden konnte gezeigt werden, dass die neuronalen nAChRs hoch diversifiziert sind: multiple Subtypen von nAChRs werden durch die Kombination von mindestens 12 Rezeptoruntereinheiten (Monomeren) gebildet ($\alpha 2$ – $\alpha 10$ und $\beta 2$ – $\beta 4$), was zur Entstehung von nAChRs mit unterschiedlichen physiologischen Eigenschaften führt [19]. Auch in Bezug auf Bindungsaffinitäten und die Erregbarkeit durch Nikotin unterscheiden sich die nAChR-Subtypen stark. Die größte Bedeutung kommt der für Nikotin hochaffinen heterooligomeren $\alpha 4\beta 2$ -Rezeptorsubpopulation zu [19], aber auch andere $\beta 2$ - bzw. $\alpha 7$ -Monomere enthaltende nAChRs scheinen eine wesentliche Rolle in der molekularen Vermittlung der Nikotinabhängigkeit zu spielen [64, 65]. Nikotinrezeptoren zeigen eine rasche zeitabhängige Desensitivierung, d. h. nach erfolgter Stimulation reagieren sie in Bezug auf eine weitere Aktivierung weniger sensitiv [18]. Mit Hinblick auf die Pathologie schizophrener Erkrankungen ist die nikotinerge Modulation dopaminerger Neuro-

nen und des kortikalen Glutamatsystems von besonderem Interesse. Die Interaktionen zwischen Nikotin und dem nigrostriatalen bzw. mesokortikolimbischen Dopaminsystem sind gut untersucht [16]. Während das mesokortikolimbische System durch Nikotin cholinerg aktiviert wird, ist das nigrostriatale System nicht sensitiv dafür. Elektrophysiologische Unterschiede der Dopaminneuronen in diesen beiden funktionellen Systemen und eine differenzielle cholinerge Modulation bewirken, dass Nikotin im Nucleus accumbens eine viel stärkere Dopaminausschüttung verursacht als im dorsalen Striatum [7, 39]. Auch der Dopaminmetabolismus unterscheidet sich in beiden Regionen. Des Weiteren divergiert, bedingt durch die unterschiedliche Verteilung der Nikotinrezeptorsubtypen, die kortikale und subkortikale Dopaminaktivität.

Chronische Nikotinzufuhr verändert in präklinischen Studien die kortikale Sensitivität deutlicher als die der subkortikalen Nikotinrezeptoren [18]. Dies wiederum wird im Zusammenhang mit der Hypothese der Dissoziation kortikal-subkortikaler Dopaminaktivität bei Schizophrenie diskutiert, bei der negative Symptome in Zusammenhang stehen mit kortikaler Hypoaktivität, positive Symptome mit subkortikaler Hyperaktivität [20]. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass kortikale Hypoaktivität und relative subkortikale Hyperaktivität durch Nikotin normalisiert werden können [76]. Möglicherweise rauchen schizophrene Patienten, um unter relativer Vermeidung subkortikaler dopaminergischer Aktivierung die kortikale Neurotransmission anzuregen. Auch das glutamaterge System wird direkt durch nAChRs stimuliert, wobei die Nikotin-Glutamat-Interaktion schlechter verstanden ist als die Nikotin-Dopamin-Interaktion. Man geht davon aus, dass eine Stimulation präsynaptischer Nikotinrezeptoren zu einer verstärkten Glutamatfreisetzung aus kortikostriatalen Nervenendigungen führt, was die Aktivierung der schnellen glutamatergen Neurotransmission an den Synapsen kortikaler Neuronen bewirkt [33, 79].

Dass Nikotin auch die Ausschüttung von Glutamat im Hippokampus anregt [33], ist von besonderem Interesse, da angenommen wird, dass eine Störung glutama-

terger Neurotransmission den veränderten „gating“-Prozessen bei Schizophrenen zugrunde liegen (s. „Präattentive Informationsverarbeitung“; [29]). Die nikotinerg modulierbaren dopaminergen und glutamatergen Prozesse interagieren in komplexer Weise miteinander und führen über thalamische Stationen zu veränderter kortikaler Neurotransmission. Das Modell des kortikostriatal-thalamokortikalen Kreislaufs versucht dieses Zusammenspiel glutamaterger und dopaminergischer Aktivität in den limbischen Gebieten abzubilden [13, 14]. Dem Dopamin- und dem Glutamatsystem wird in Bezug auf schizophrene Erkrankungen die größte pathophysiologische Bedeutung zugesprochen. Da Nikotin die Funktion dieser beiden Neurotransmittersysteme wesentlich beeinflusst, ist es nahe liegend anzunehmen, dass dem klinischen Befund einer erhöhten Prävalenz von Nikotingebrauch bei schizophrenen Patienten die Modulierbarkeit dieser Rezeptorsysteme zugrunde liegen dürfte.

Subjektive Wirkungen von Nikotin

In Abhängigkeit der aktuellen persönlichen Ausgangslage wirkt Nikotin subjektiv anregend und euphorisierend (eher in niedriger Dosierung) oder aber sedierend und relaxierend (eher bei höherer Dosierung) [72]. Die Stimulation nikotinerger Azetylcholinrezeptoren im ventralen Tegmentum und im Nucleus accumbens führt zu einer Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems. Dieser Prozess ist maßgeblich verantwortlich für die anregende und euphorisierende Wirkung und löst auch die psychophysiologischen Verstärkungsmechanismen aus, die dem Suchtpotenzial des Nikotins zugrunde liegen [17, 27]. Nikotin kann aufgrund der einzigartigen Eigenschaft, subjektiv entgegengesetzte Wirkungen zu erzielen, auch als stimmungs-„modulierende“ Droge betrachtet werden. Die psychische Aktivierung und Vigilanzsteigerung erfolgt indirekt über sekundäre Neurotransmitterausschüttung nach Besetzung von nikotinerger Azetylcholinrezeptoren.

Einen besonders hohen Anteil an Rauchern unter den Patienten mit schizophrenen Störungen bilden Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik, bei denen

der Nikotinkonsum auch in Zusammenhang mit einem Versuch der Aktivierung gebracht wird [63]. Es konnte ferner in Tier- und Humanstudien gezeigt werden, dass Nikotin aggressives Verhalten und aggressive Stimmungen dämpft [15, 72]: Das antiaggressive Potenzial scheint dosisabhängig zu sein, der genaue Wirkmechanismus ist noch ungenügend verstanden. Eine Hypothese ist, dass Patienten mit schizophrener Störung ihre selbst- oder fremd-aggressiven Impulse mit Nikotin zu dämpfen versuchen. In diesem Zusammenhang zeigte eine Studie, dass Patienten, die in ihrer Anamnese einen Suizidversuch hatten, einen höheren Nikotinkonsum aufwiesen als Patienten ohne Suizidversuch [5].

Nikotin und Kognition

Die Aktivierung nikotinerger Azetylcholinrezeptoren führt vor allem über Nervenendigungen in limbischen und kortikalen Hirnregionen zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen [55]. Nikotin beeinflusst dabei insbesondere die Intensität der Aufmerksamkeitsleistungen (gerichtete Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit), nicht jedoch selektive Aufmerksamkeitsleistungen. Des Weiteren wurden Verbesserungen im Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis sowie bei der freien Wiedergabe aus dem Langzeitgedächtnis gefunden. Die genannten, durch Nikotin verbesserten Funktionen können konzeptuell als „aufmerksamkeitsbeanspruchende Informationsverarbeitung“ zusammengefasst werden [36, 52, 68, 70]. Tierversuche haben auch gezeigt, dass Nikotinagonisten die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses verbessern [67]. Die nikotinbedingten Veränderungen in den kognitiven Leistungen werden dabei vor allem einer Aktivierung der nikotinerger $\alpha 7$ - und $\alpha 4\beta 2$ -Azetylcholinrezeptoren im Hippokampus zugeschrieben [67].

Patienten mit schizophrenen Erkrankungen zeigen typischerweise Defizite in den durch Nikotin modulierbaren kognitiven Leistungen wie den Aufmerksamkeitsprozessen und dem Arbeitsgedächtnis [25]. Bei Patienten unter antipsychotischer Medikation mit Haloperidol wurden 3 h nach Applikation von Nikotinplastern Daueraufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis gemessen. Die transder-

male Gabe von Nikotin führte in dieser Studie zu Verbesserungen der kognitiven Leistungen und zu einer Verminderung der durch Haloperidol hervorgerufenen Nebenwirkungen [51].

In einer kontrollierten Studie mit Crossover-Design (Nikotin-Nasal-Spray vs. Zigaretten) konnten bei Patienten mit schizophrenen Störungen im Vergleich zu Placebo durch Nasal-Spray Verbesserungen in einem räumlichen Organisationstest und im verbalen Gedächtnis sowie in der Reaktionszeit eines Tests zur Entscheidungsfindung nachgewiesen werden [75].

Präattentive Informationsverarbeitung

Das „gating“, d. h. die Verarbeitung von präattentiver Information, ist bei schizophrenen Erkrankungen schon vor Ausbruch der Erkrankung gestört [12]. Eine gestörte präattentive Informationsverarbeitung bedeutet, dass Patienten mit schizophrenen Störungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen in ihrer Fähigkeit eingeschränkt sind, relevante von irrelevanten sensorischen Stimuli zu unterscheiden, was klinisch in einer subjektiv erlebten Reizüberflutung zum Ausdruck kommt. Die gestörte Informationsfilterung ist dabei eng assoziiert mit psychopathologischen Phänomenen wie Denkstörungen, Positiv- und Negativsymptomatik, Aufmerksamkeitsdefiziten und kognitiven Beeinträchtigungen [12]. Akustisch evozierte Potenziale (P50) und die Präpulsinhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes sind experimentelle Methoden, die verschiedene Mechanismen der Informationsverarbeitung messen. Patienten mit schizophrenen Störungen zeigen in Untersuchungen zur präattentiven Informationsverarbeitung sowohl mit P50 [3, 28] als auch mit Präpulsinhibition ein Defizit [10, 56].

Der beschriebenen gestörten Informationsverarbeitung kommt eine zentrale Rolle im Verständnis der Komorbidität von schizophrenen Erkrankungen und Nikotinabhängigkeit zu. Das P50-„gating“, d. h. die mangelnde Inhibition auf 2 im Abstand von 300–500 ms nacheinander dargebotenen Tönen (2-Click-Paradigma), wird in der Literatur als Traitmarker mit hoher Sensitivität und Spezi-

Nervenarzt 2005 · 76:287–294
DOI 10.1007/s00115-004-1818-0
© Springer Medizin Verlag 2005

K. Cattapan-Ludewig · S. Ludewig · E. Jaquenoud Sirot · M. Etzensberger · F. Hasler

Warum rauchen Schizophreniepatienten?

Zusammenfassung

Patienten mit schizophrenen Störungen zeigen eine erhöhte Prävalenz der Nikotinabhängigkeit. Diese Arbeit beleuchtet die Zusammenhänge zwischen Schizophrenie und Nikotinkonsum. Es gibt deutliche Hinweise dafür, dass wesentliche Bereiche kognitiver Funktionen bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen durch Nikotin verbessert werden, insbesondere Daueraufmerksamkeit, gerichtete Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Kurzzeitgedächtnis und Wiedergabe aus dem Gedächtnis. Auch konnten in einigen Studien mittels ereigniskorrelierter Potenziale (P50-Paradigma) und der Präpulsinhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes gezeigt werden, dass präattentive Maße der Informationsverarbeitung, die eine zentrale Rolle in der Schizophrenie spielen, durch Gabe von Nikotin verbessert werden können. Weiterhin kann Rauchen die durch antipsychotische

Medikamente hervorgerufenen extrapyramidalen Nebenwirkungen verbessern, und es induziert das Zytochrom P4501A2, das auch an der Metabolisierung einiger Neuroleptika beteiligt ist. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Nikotinzufuhr bei Patienten mit schizophrenen Störungen eine Form der „Selbstmedikation“ darstellen könnte, um Defizite im Bereich Aufmerksamkeit, Kognition und Informationsverarbeitung zu verbessern und um Nebenwirkungen von Antipsychotika zu reduzieren. Mögliche pharmakotherapeutische Ansätze zur Behandlung der gestörten Neurotransmission am nikotinergen Azetylcholinrezeptor werden diskutiert.

Schlüsselwörter

Schizophrenie · Nikotin · Informationsverarbeitung · Kognition · Antipsychotika

Why do schizophrenic patients smoke?

Summary

Patients suffering from schizophrenia are known to show an increased prevalence of nicotine addiction. The aim of this paper is to elucidate the relationship between schizophrenia and (chronic) use of nicotine. Nicotine seems to improve cognitive functions critically affected in schizophrenia, in particular sustained attention, focused attention, working memory, short-term memory, and recognition memory. Furthermore, several studies using evoked potentials (P50 paradigm) and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex suggest that deficient preattentive information processing, a core feature of schizophrenia illness, is improved following treatment with nicotine. Smoking can also improve extrapyramidal secondary effects of antipsychot-

ic medication and it induces cytochrome P4501A2, an enzyme system involved in the metabolism of several antipsychotics. There is substantial evidence that nicotine could be used by patients with schizophrenia as a „self-medication“ to improve deficits in attention, cognition, and information processing and to reduce side effects of antipsychotic medication. Possible pharmacotherapeutic approaches for the regulation of abnormal neurotransmission at nicotinic acetylcholine receptors are discussed.

Keywords

Schizophrenia · Nicotine · Information processing · Cognition · Antipsychotics

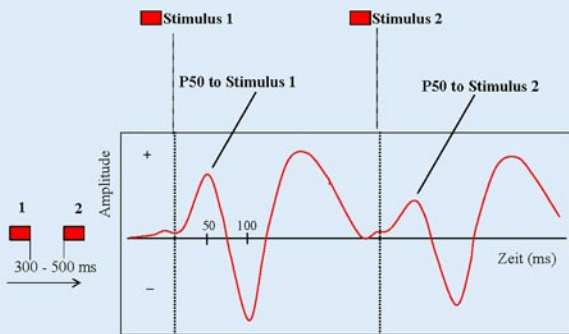


Abb. 1 ▲ **P50: Elektrophysiologisch wird 50 ms nach einem Stimulus das ereigniskorrelierte Potenzial gemessen. Bei 2 nacheinander dargebotenen Stimuli kommt es zu einer Suppression des Potenzials. P50 ist ein Maß für die sensorische Informationsverarbeitung. In verschiedenen Studien konnte eine verminderte Suppression der P50 bei Schizophreniepatienten gezeigt werden**

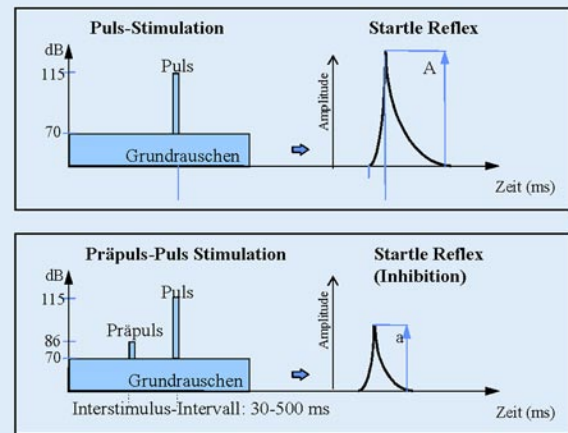


Abb. 2 ▲ **Präpulsinhibition: Wird dem Hauptpuls (115 dB Lautstärke) ein leiser Stimulus (meist 16 dB über Grundrauschen) vorgeschaltet, so kommt es zu einer Verminderung der Reflexantwort. Diese Inhibition des akustischen Schreckreflexes, die als Maß für sensorische Informationsverarbeitung interpretiert wird, ist bei vielen Schizophreniepatienten vermindert**

fität für schizophrene Erkrankungen diskutiert [3, 28, 35]. Die Suppression des P50 nach wiederholtem Stimulus wird als Maß der sensorischen Informationsfilterung beschrieben (■ **Abb. 1**). Neuroanatomisch werden hippokampale und kortikale Strukturen, und psychopharmakologisch cholinerge, gabaerge und dopaminerge Neurotransmission für die Modulation des P50-„gating“ diskutiert [58]. Bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen normalisiert das Rauchen von Zigaretten das verminderte sensorische „gating“, das mittels P50 erfasst wird [58]. Diese Normalisierung kann ebenfalls durch Gabe von Nikotinkaugummi bei nicht rauchenden Verwandten von Schizophrenen gezeigt werden, die ohne Nikotin ein P50-Suppressionsdefizit aufwiesen [2]. Zurückzuführen ist die beeinträchtigte Informationsverarbeitung bei Patienten mit schizophrenen Erkrankungen wahrscheinlich auf eine Desensitivierung von Nikotinrezeptoren. Von Bedeutung sind hierbei eine verminderte Expression und eine reduzierte Aktivität der cholinergen α -7-Nikotin-Rezeptorsubtypen im Hippokampus. So konnte ein Zusammenhang gezeigt werden zwischen dem P50-Defizit bei Schizophreniepatienten und einem genetischen Polymorphismus für das α 7-Rezeptorprotein [49]. In Post-mortem-Gehirnuntersuchungen an Patienten mit schizophrenen Störungen ließen sich außerdem Aberrationen in Expression und Funktion

der neuronalen Nikotinrezeptorgenfamilie nachweisen [48].

Die Präpulsinhibition des akustisch ausgelösten Schreckreflexes (PPI) stellt eine weitere Methode zur operationalisierten Untersuchung von Informationsverarbeitungsstörungen dar (■ **Abb. 2**). Dabei wird der Schreckreflex durch einen akustischen Stimulus ausgelöst (in den meisten Studien 115 dB) und die Augenschlussbewegung am Musculus orbicularis oculi elektromyographisch abgeleitet. Wird einige ms (30–240 ms) vor dem lauten Hauptpuls ein leiser Vorpuls (meist 16 dB über dem Grundrauschen) präsentiert, so kommt es bei Gesunden zu einer beträchtlichen Abschwächung der Reflexantwort, bei vielen Patienten mit schizophrenen Störungen ist die Fähigkeit zu dieser Präpulsinhibition jedoch gestört [10, 56]. Die Inhibition des akustischen Schreckreflexes wird über Dopamin, Serotonin, GABA, Noradrenalin und Azetylcholin moduliert und umfasst neuronale Strukturen des kortikostriatopallidopontinen Kreislaufs [77]. Patienten mit schizophrenen Störungen, die 10 min vor der Testung Nikotin inhalierten, zeigen eine verbesserte Reflexinhibitionsleistung als Patienten (Raucher und Nichtraucher), die nicht unter dem akuten Einfluss von Nikotin standen [47]. Auch bei Kontrollpersonen mit erhöhten präpsychotischen Persönlichkeitsmerkmalen („psychosis-proneness“) konnte ein Zusammenhang zwischen Ni-

kotinkonsum und PPI-Charakteristik gefunden werden: Nur Nichtraucher, nicht aber Raucher, zeigten bei dieser Studie ein PPI-Defizit [45]. Bei rauchenden Kontrollpersonen kommt es unter Nikotinabstinenz zu einer abgeschwächten Inhibitionsleistung, die sich nach Nikotinzufuhr wieder normalisiert [23].

Die Studien über den Effekt von Nikotin auf die präattentive Informationsverarbeitung legen somit die Interpretation nahe, dass der erhöhte Nikotinkonsum bei schizophrenen Patienten einen Versuch darstellt, die verminderten „gating“-Funktionen durch „Selbstmedikation“ zu verbessern.

Nikotin und Antipsychotika

Die nikotininduzierte Freisetzung von Dopamin führt auch zu einer Verminderung der extrapyramidalen Nebenwirkungen von Neuroleptika (Parkinsonoid [32]). Dieser von antipsychotisch behandelten Patienten als positiv erlebte Effekt kann einen zusätzlichen Anreiz für den Nikotinkonsum darstellen. Da auch unmedizierte und mit nebenwirkungsärmeren atypischen Antipsychotika behandelte Patienten ein hohes Maß an Nikotinabhängigkeit aufweisen, kann die Reduktion extrapyramidalen Symptomatik allein den Zusammenhang zwischen erhöhtem Nikotinkonsum und Schizophrenie nicht ausreichend erklären.

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement

Auch mit Blick auf die Metabolisierung antipsychotischer Medikamente kann ein Zusammenhang zum Rauchen gefunden werden. Rauchen kann die Clearance verschiedener Antipsychotika erhöhen und somit zu niedrigeren Plasmaspiegeln führen [22, 26, 32, 37, 40, 80]. Beim Rauchen kommt es durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe im Rauch zu einer Induktion von Zytochrom P450CYP1A2, einem Enzym, das an der Metabolisierung verschiedener Antipsychotika (am stärksten Clozapin und Olanzapin) beteiligt ist [9, 73]. Rauchen erhöht also die CYP1A2-Aktivität und vermindert somit über eine Beschleunigung des metabolischen Abbaus die Plasmaspiegel gewisser Antipsychotika und damit auch die von Patienten subjektiv als unangenehm erlebten (Neben-)Wirkungen dieser Medikamente, wie z. B. die Sedation [6]. Dabei ist klinisch zu beachten, dass eine plötzliche Abstinenz oder starke Einschränkung des Rauchens bei gleicher Medikamentendosis zu einer möglicherweise toxischen Erhöhung des Plasmaspiegels dieser Medikamente führen kann, dies ist besonders bei Clozapin der Fall [57, 74, 81]. Interessant ist weiterhin, dass gewisse Menschen aufgrund eines genetischen Polymorphismus [34, 60, 71] möglicherweise speziell stark auf eine CYP1A2-Induktion, wie sie beim Rauchen geschieht, reagieren [24, 78].

Die defizitären Leistungen im Bereich Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit und Kognition können durch die gegenwärtig auf dem Markt befindlichen antipsychotischen Substanzen nur teilweise verbessert werden. Dabei scheinen moderne Antipsychotika im Bereich Aufmerksamkeit und Kognition eine Verbesserung zu bewirken, konventionelle Neuroleptika jedoch weniger [8, 42]. Die Wirkungen von antipsychotischen Medikamenten auf präattentive Informationsverarbeitungsstörungen sind nur ungenügend untersucht. Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass vorhandene Informationsverarbeitungsdefizite durch antipsychotische Medikamente teilweise normalisiert werden und dass moderne („atypische“) Antipsychotika, insbesondere Clozapin, „gating“-Defizite deutlicher reduzieren können als konventionelle Neuroleptika [46, 50, 59]. Es ist anzunehmen, dass eine (medikamentöse) Verbesserung kogni-

tiver Prozesse einen positiven Einfluss auf das Rauchverhalten von Schizophreniepatienten haben kann. Hinweise darauf gibt eine Studie, die zeigen konnte, dass Patienten mit schizophrenen Erkrankungen, die mit Clozapin behandelt werden, weniger rauchen als Patienten, die mit konventionellen Antipsychotika mediziert sind [54]. In einer anderen Studie konnten Patienten unter atypischen Antipsychotika und Nikotinpatch einfacher auf das Rauchen verzichten als Patienten unter typischen Neuroleptika [31].

Ausblick

Die hier dargestellten Effekte von Nikotin auf die bei Schizophrenie eingeschränkten Aufmerksamkeitsleistungen, Gedächtnisfunktionen und der gestörten präattentiven Informationsverarbeitungsprozesse erklären die erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung einer Nikotinabhängigkeit. Der Konsum von Nikotin stellt somit auch einen Versuch der Selbstmedikation dar, um die kognitiven Defizite zu verbessern und Nebenwirkungen der antipsychotischen Medikamente zu vermindern [44]. Soziale Faktoren wie mangelnde Stimulierung und Unterbeschäftigung in einer psychiatrischen Institution können den Tabakkonsum zusätzlich steigern. Aus den Studienbefunden heraus, die zeigen, dass eine Dysfunktion nikotinerger Rezeptoren bei Schizophrenie im Zusammenhang stehen mit zentralen Defiziten dieser Erkrankung, wurden neue nikotinbasierte Therapiestrategien formuliert. Neuartige Antipsychotika, die über eine Aktivierung der cholinergen Nikotinrezeptoren eine Verbesserung von kognitiven Leistungen, Aufmerksamkeits- und präattentiven Informationsverarbeitungsprozessen bewirken, können neue Wege in der medikamentösen Behandlung der Schizophrenien darstellen:

Als möglicher Kandidat wird Galantamin, ein nichtkompetitiver Agonist am nikotinergeren Azetylcholinrezeptor diskutiert, dessen Wirkung in 2 Einzelfallberichten bei therapieresistenter Schizophrenie als viel versprechend beschrieben wurde [4, 69]. Studien mit dem Azetylcholinesteraseinhibitor Donepezil brachten keine klaren Ergebnisse: Eine Donepezilbehandlung von Risperidon-behandelten Patien-

ten zeigte keine Verbesserungen im Bereich der kognitiven Leistungen [30], eine adjunktive Donepezilgabe zu Olanzapin zeigte Verbesserungen in einigen kognitiven Bereichen, dies ohne positive Wirkung auf Positiv- und Negativsymptome [11]. Die Stichprobenzahlen bei diesen Studien sind, insbesondere im Hinblick auf die Heterogenität der Schizophrenie, zu gering, um eine klare Antwort auf die Wirkung von Azetylcholinesterasehemmern bei Schizophrenie zu geben. Eine andere Therapiemöglichkeit, die aus der „Nikotinhypothese“ entwickelt wurde, ist 3-2,4 Dimethoxybenzylidene Anabasein (DMX-BA), ein $\alpha 7$ -Nikotinrezeptoragonist, der im Tiermodell sensorisches „gating“, gemessen mit P50, verbessert und beim Menschen die kognitive Leistungsfähigkeit erhöht [53]. Studien zur Schizophrenie liegen noch nicht vor. Interessant wäre bei Studien mit Substanzen, die über den Nikotinrezeptor wirken, ob bei den Patienten neben der erwarteten Verbesserung kognitiver Leistungen auch eine Reduktion des Nikotinkonsums erfolgt.

Korrespondierender Autor

Dr. K. Cattapan-Ludewig



Psychiatrische Poliklinik,
Inselspital,
Murtensstraße 21,
3010 Bern, Schweiz
E-Mail: katja.cattapan@insel.ch

Interessenkonflikt: Die korrespondierende Autorin versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Addington J, el Guebaly N, Campbell W et al. (1998) Smoking cessation treatment for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155:974–976
2. Adler LE, Hoffer LJ, Griffith J et al. (1992) Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in the relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 32:607–616
3. Adler LE, Olincy A, Waldo M et al. (1998) Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24:189–202
4. Allen TB, McEvoy JP (2002) Galantamine for treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159:1244–1245
5. Altamura AC, Bassetti R, Bignotti S et al. (2003) Clinical variables related to suicide attempts in schizophrenic patients: a retrospective study. *Schizophr Res* 60:47–55

6. Bender S, Eap CB (1998) Very high cytochrome P4501A2 activity and nonresponse to clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 55:1048–1050
7. Benwell ME, Balfour DJ (1997) Regional variation in the effects of nicotine on catecholamine overflow in rat brain. *Eur J Pharmacol* 325:13–20
8. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J et al. (2002) Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159:1018–1028
9. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I et al. (2004) Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 14:39–44
10. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 156:234–258
11. Buchanan RW, Summerfelt A, Tek C et al. (2003) An open-labeled trial of adjunctive donepezil for cognitive impairments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 59:29–33
12. Cadenhead K, Braff DL (2000) Information processing and attention in schizophrenia: clinical and functional correlates and treatment to cognitive impairment. In: Sharma T, Harvey PD (eds) *Cognition in schizophrenia: impairments, importance, and treatment strategies*. Oxford University Press, New York, pp 92–106
13. Carlsson M, Carlsson A (1990) Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia – implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 13:272–276
14. Carlsson M, Carlsson A (1990) Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 16:425–432
15. Cherek DR (1984) Effects of cigarette smoking on human aggressive behavior. *Prog Clin Biol Res* 169:333–344
16. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH (1996) *The biochemical basis of neuropharmacology*. Oxford University Press, New York
17. Corrigall WA, Franklin KB, Coen KM et al. (1992) The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)* 107:285–289
18. Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH (1998) Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 155:1490–1501
19. Dani JA, De Biasi M (2001) Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 70:439–446
20. Davis KL, Kahn RS, Ko G et al. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148:1474–1486
21. de Leon J (1996) Smoking and vulnerability for schizophrenia. *Schizophr Bull* 22:405–409
22. Desai HD, Seabolt J, Jann MW (2001) Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 15:469–494
23. Duncan E, Madonick S, Chakravorty S et al. (2001) Effects of smoking on acoustic startle and prepulse inhibition in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 156:266–272
24. Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E et al. (2004) Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol* 24: 214–219
25. Elvevag B, Goldberg TE (2000) Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 14:1–21
26. Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR et al. (1985) Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 20:329–332
27. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF (1997) *Principles of neuropsychopharmacology*. Sinauer Associates, Sunderland
28. Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA et al. (1987) Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:669–678
29. Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M et al. (1997) Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:587–592
30. Friedman JI, Adler DN, Howanitz E et al. (2002) A double blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 51:349–357
31. George TP, Ziedonis DM, Feingold A et al. (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:1835–1842
32. Goff DC, Henderson DC, Amico E (1992) Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 149:1189–1194
33. Gray R, Rajan AS, Radcliffe KA et al. (1996) Hippocampal synaptic transmission enhanced by low concentrations of nicotine. *Nature* 383:713–716
34. Han XM, Ou-Yang DS, Lu PX et al. (2001) Plasma caffeine metabolite ratio (17X/137X) in vivo associated with G-2964A and C734A polymorphisms of human CYP1A2. *Pharmacogenetics* 11:429–435
35. Heinrichs RW (2001) *In search of madness: schizophrenia and neuroscience*. Oxford University Press, New York
36. Heishman SJ, Taylor RC, Henningfield JE (1994) Nicotine and smoking: a review of effects on human performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 2:345–395
37. Hughes JR (1993) Possible effects of smoke-free inpatient units on psychiatric diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 54:109–114
38. Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 143:993–997
39. Imperato A, Mulas A, Di Chiara G (1986) Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. *Eur J Pharmacol* 132:337–338
40. Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L et al. (1986) Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology (Berl)* 90:468–470
41. Jones RT (1987) Tobacco dependence. In: Meltzer HY (ed) *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York, pp 1589–1595
42. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO et al. (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25:201–222
43. Kelly C, McCreadie RG (1999) Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 156:1751–1757
44. Krystal JH, D'Souza DC, Madonick S et al. (1999) Toward a rational pharmacotherapy of comorbid substance abuse in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 35(Suppl): S35–S49
45. Kumari V, Cotter PA, Checkley SA et al. (1997) Effect of acute subcutaneous nicotine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 132:389–395
46. Kumari V, Soni W, Sharma T (1999) Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am J Psychiatry* 156:1046–1051
47. Kumari V, Soni W, Sharma T (2001) Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 16:321–326
48. Leonard S, Breese C, Adams C et al. (2000) Smoking and schizophrenia: abnormal nicotinic receptor expression. *Eur J Pharmacol* 393:237–242
49. Leonard S, Gault J, Hopkins J et al. (2002) Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59:1085–1096
50. Leumann L, Feldon J, Vollenweider F et al. (2002) Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition and latent inhibition in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52:729
51. Levin ED, Wilson W, Rose JE et al. (1996) Nicotine-haloperidol interactions and cognitive performance in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 15:429–436
52. Mancuso G, Warburton DM, Melen M et al. (1999) Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)* 146:199–204
53. Martin LF, Kem WR, Freedman R (2004) Alpha-7 nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*
54. McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH (1999) Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:125–129
55. McGehee DS, Heath MJ, Gelber S et al. (1995) Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 269:1692–1696
56. Meincke U, Gouzoulis-Mayfrank E, Sass H (2001) Der Startle Reflex in der Schizophrenieforschung. *Nervenarzt* 72:844–852
57. Meyer JM (2001) Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 21:569–574
58. Moxon KA, Gerhardt GA, Adler LE (2003) Dopaminergic modulation of the P50 auditory-evoked potential in a computer model of the CA3 region of the hippocampus: its relationship to sensory gating in schizophrenia. *Biol Cybern* 88:265–275
59. Nagamoto HT, Adler LE, Hea RA et al. (1996) Gating of auditory P50 in schizophrenics: unique effects of clozapine. *Biol Psychiatry* 40:181–188
60. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M et al. (1999) Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem (Tokyo)* 125:803–808
61. Oldendorf WH (1992) Some relationships between addiction and drug delivery to the brain. *NIDA Res Monogr* 120:13–25
62. Olincy A, Young DA, Freedman R (1997) Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 42:1–5
63. Patkar AA, Gopalakrishnan R, Lundy A et al. (2002) Relationship between tobacco smoking and positive and negative symptoms in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 190:604–610

64. Picciotto MR, Zoli M, Rimondini R et al. (1998) Acetylcholine receptors containing the beta2 subunit are involved in the reinforcing properties of nicotine. *Nature* 391:173–177
65. Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT et al. (1997) Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 390:401–404
66. Pomerleau CS (1997) Co-factors for smoking and evolutionary psychobiology. *Addiction* 92:397–408
67. Rezvani AH, Levin ED (2001) Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 49:258–267
68. Rockstroh S (2001) Einführung in die Neuropsychopharmakologie. Hans Huber, Bern
69. Rosse RB, Deutsch SI (2002) Adjuvant galantamine administration improves negative symptoms in a patient with treatment-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 25:272–275
70. Rusted JM, Graupner L, Tennant A et al. (1998) Effortful processing is a requirement for nicotine-induced improvements in memory. *Psychopharmacology (Berl)* 138:362–368
71. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S et al. (1999) Functional significance of a C8A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 47:445–449
72. Schmitz JM, Schneider NG, Jarvik ME (1997) Nicotine. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB et al. (eds) *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 276–294
73. Seppala NH, Leinonen EV, Lehtonen ML et al. (1999) Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. *Pharmacol Toxicol* 85:244–246
74. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C (1999) Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 21:580–582
75. Smith RC, Singh A, Infante M et al. (2002) Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27:479–497
76. Svensson TH, Grenhoff J, Engberg G (1990) Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholaminergic neurons. In: Bock G (ed) *The biology of nicotine dependence*. Plenum, New York
77. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (2001) Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl)* 156:194–215
78. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ (2003) The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 13:169–172
79. Vidal C, Changeux JP (1993) Nicotinic and muscarinic modulations of excitatory synaptic transmission in the rat prefrontal cortex in vitro. *Neuroscience* 56:23–32
80. Ziedonis DM, Kosten TR, Glazer WM et al. (1994) Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 45:204–206
81. Zullino DF, Delessert D, Eap CB et al. (2002) Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 17:141–143

Manfred Stöhr, Regina Kraus Einführung in die klinische Neurophysiologie

Darmstadt: Steinkopff-Verlag 2002, 199 S., 146 Abb., 17 Tab., (ISBN 3-7985-1321-X), 84.95 EUR

Anliegen des Buches ist eine rasche und kurze Einführung in die klinische Neurophysiologie (EMG, EEG, evozierte Potentiale). Zielgruppen sind Nervenärzte, Neurochirurgen, Psychiater, Neuropädiater und auch Neurologen, die über ein auf Wichtiges beschränktes, neurophysiologisches Basiswissen verfügen möchten. Das Buch will eine komprimierte Kurzdarstellung sein, quasi ein Extrakt aus den umfangreichen vorliegenden Standardlehrbüchern für EMG, EEG und evozierte Potentiale, die natürlich weiterhin unentbehrlich für jeden sind, der tiefer in die Materie eindringen möchte. Für den in der Weiterbildung befindlichen Kollegen, für die Prüfungsvorbereitung zum Facharzt und für den raschen ersten Einstieg in die klinische Neurophysiologie liegt bisher kein Buch vor, in dem der umfangreiche Stoff von einem versierten Fachvertreter komprimiert, anschaulich und trotzdem hinsichtlich seiner wesentlichen Essenz umfassend dargestellt wird. Seinem eigenen Anspruch genügt das vorliegende Buch in hervorragender Weise. In 3 Kapiteln werden zuerst die Elektromyographie und Neurographie, dann die klinische Elektroencephalographie und abschliessend die evozierten Potentiale dargestellt, und zwar zunächst die Grundlagen inkl. der technischen Voraussetzungen, die Methode und dann die speziellen klinischen Anwendungsbereiche. Veranschaulicht wird die komplexe Thematik durch viele zweifarbige und anschauliche anatomische Graphiken und Tabellen. In den Kapiteln über die Elektromyographie und Neurographie ist die Einführung in grundlegende Techniken auch für den Nichtspezialisten nachvollziehbar und anschaulich dargestellt, hierbei wird die grosse Erfahrung des Autors mit elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden ersichtlich. In den klinischen Anwendungsgebieten beschränken sich die Autoren auf die wichtigsten und praxisrelevantesten neurologischen Syndrome. Der Leser er-

hält so einen ausreichenden Leitfaden, um Durchführung und Befunde bei peripheren Nervenläsionen und Polyneuropathien zu verstehen und zu interpretieren. Im Kapitel der Klinischen Elektroencephalographie ist der theoretische Einleitungsteil sehr kurz gehalten, jedoch ausreichend für das Lesen und Verständnis von Befunden bzw. der Methode. Die wesentlichsten Veränderungen im EEG sind anschaulich mit Kurvenbeispielen, die durchwegs guten Abbildungscharakter haben, dargestellt, z.B. Herdstörungen und Schlaf-EEG, insbesondere auch ein sehr lesenswertes Kapitel über pharmakogene EEG-Veränderungen bzw. encephalographischen Befunde bei metabolischen und cerebrovaskulären Erkrankungen. Das spezielle Kapitel der Epilepsiediagnostik wird ebenso dargestellt wie das EEG in der Intensivneurologie, so auch die encephalographische Untersuchung im Rahmen der Hirntoddiagnostik, wobei nach den Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Intensivmedizin die neurologische Untersuchung mittels EEG zwar nicht obligat, jedoch sehr sinnvoll ist und den Funktionsausfall des Grosshirns bestätigen kann. Das dritte Kapitel ist den evozierten Potentialen gewidmet, wobei kurz und prägnant die visuell, akustisch, somatosensorisch und motorisch evozierten Potentiale abgehandelt werden. Auch hier wird der Text von guten Abbildungen anschaulich begleitet und ermöglichen auch dem Nichtfachmann ein rasches und anschauliches Verständnis. Das Buch mit seinem guten Preis-Leistungsverhältnis kann jedem neurologisch bzw. in angrenzenden Fachgebieten tätigen Mediziner sehr empfohlen werden, da es in hervorragender Weise sehr anschaulich in das komplexe Gebiet der klinischen Neurophysiologie einführt, ohne dass es aufgrund der notwendigerweise verkürzten Darstellung zu einer Simplifizierung kommt. Das Buch ist auch didaktisch gut geeignet, vor allem aufgrund der zahlreichen guten Abbildungen. Die Literaturangaben lassen keine Wünsche offen, das Sachverzeichnis berücksichtigt übersichtlich und klar alle wesentlichen Stichworte.

Ch. Schopper (Zürich)